RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale
Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg compresse.

2. Composizione qualitativa e quantitativa
Ogni compressa contiene lisinopril 20 mg (come lisinopril diidrato) + 12,5 mg di idroclorotiazide

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica
Compressa.
Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg compresse sono compresse rosa, rotonde con impresso LHZ su un lato e 32,5 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento dell'ipertensione essenziale.
Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg associazione a dose fissa (lisinopril come diidrato 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg) è indicato in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il lisinopril da solo (o l'idroclorotiazide da sola).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La scelta di una dose antiipertensiva adeguata di lisinopril e idroclorotiazide dipenderà dalla valutazione clinica del paziente.

La dose abituale è di una compressa somministrata una volta al giorno.

La somministrazione di una associazione fissa di lisinopril e idroclorotiazide è raccomandata normalmente dopo la titolazione delle dosi dei singoli componenti.
Quando si ritiene appropriato da un punto di vista clinico, può essere considerato un cambiamento diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.
Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg compresse può essere somministrato in pazienti la cui pressione sanguigna non sia adeguatamente controllata dal lisinopril 20 mg da solo.

In generale, se l'effetto terapeutico desiderato non può essere ottenuto in un periodo da 2 a 4 settimane con Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg, la dose può essere aumentata a due compresse una volta al giorno.

Non deve essere superata una dose massima giornaliera di lisinopril 40 mg/idroclorotiazide 25 mg.

Compromissione renale
L'associazione di lisinopril e idroclorotiazide è controindicata in pazienti con grave compromissione renale.

Le tiazidi possono non essere i diuretici appropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci con valori di creatinina di 30 ml/min o minori (cioè insufficienza renale moderata o grave).

Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics non deve essere usato come terapia iniziale in qualsiasi paziente con insufficienza renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lisinopril e idroclorotiazide possono essere impiegati in pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min e <80 ml/min, ma solo dopo la titolazione dei singoli componenti.
La dose iniziale raccomandata di lisinopril come monoterapia per questi pazienti è 5-10 mg.

Trattamento diuretico precedente
Dopo la dose iniziale di lisinopril e idroclorotiazide può verificarsi ipotensione sintomatica; ciò si verifica più spesso nei pazienti che hanno subito perdita di volume e/o sale a causa del trattamento precedente con diuretici. L'assunzione del diuretico deve essere interrotta 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con lisinopril e idroclorotiazide. Se questo non è possibile, il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2,5 mg di lisinopril da solo.

Persone anziane
Gli studi clinici sulla associazione di lisinopril e idroclorotiazide non hanno mostrato che l'età sia associata ad alcun cambiamento dell'efficacia e della tollerabilità (vedere Compromissione renale).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di lisinopril e idroclorotiazide nei bambini non sono state stabilite.

Modo di somministrazione
Per uso orale.

Come per altri medicinali assunti una volta al giorno, Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg compresse deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle sostanze attive o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE))
- Ipersensibilità a qualsiasi altro farmaco derivato dalle sulfonamidi
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente trattamento con un ACE inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- Grave compromissione epatica
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide con farmaci contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o con funzionalità renale compromessa (GFR < 60ml/min/1.73m^2) (vedere paragrafo 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Lisinopril e idroclorotiazide non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).
- Anuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trapianto di rene
Lisinopril e idroclorotiazide non devono essere usati poiché non ci sono esperienze in pazienti che abbiano recentemente subito un trapianto di rene.

Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi
L'uso di lisinopril-idroclorotiazide non è indicato in pazienti che richiedono la dialisi per insufficienza renale. Sono stati segnalati casi di reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti ad alcune procedure di emodialisi (ad es. con membrane ad alto flusso AN 69 e durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato che erano trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. In questi pazienti deve essere preso in considerazione l'uso di un tipo diverso di membrana da dialisi o di un altro gruppo di antiipertensivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni anafilattoidi correlate all'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)
In rare occasioni, pazienti trattati con ACE inibitori nel corso dell'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno avuto reazioni anafilattoidi a rischio per la loro vita. Questi sintomi possono essere evitati sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Cancro della pelle non melanoma
In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Desensibilizzazione
Pazienti che ricevono ACE inibitori nel corso di un trattamento di desensibilizzazione (ad es. veleno di imenottero) hanno subito reazioni anafilattoidi. In questi stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando gli ACE inibitori sono stati temporaneamente sospesi, ma sono ricomparse in seguito alla ri-somministrazione involontaria del medicinale.

Etnia
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano un maggiore tasso di angioedema in pazienti neri che in pazienti non neri.

Come per altri ACE inibitori, il lisinopril può risultare meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna in pazienti neri piuttosto che nei non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse
Con l'uso di ACE-inibitori è stata segnalata tosse. Si tratta tipicamente di tosse non produttiva, persistente, che scompare dopo la sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia
In pazienti sottoposti a interventi chirurgici importanti o anestetizzati con sostanze che provocano ipotensione, il lisinopril può bloccare la formazione dell'angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione a causa di questo meccanismo, essa può essere corretta con l'espansione di volume.

Squilibrio degli elettroliti
Come per tutti i pazienti in terapia con diuretici, una periodica determinazione degli elettroliti sierici deve essere eseguita ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono causare alterazioni dei liquidi o degli elettroliti (ipokaliemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Segni premonitori di squilibrio dei liquidi o degli elettroliti sono bocca secca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, mialgia o crampi muscolari, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

vomito. L'iposodiemia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi con temperature elevate. Il deficit dei cloruri è di solito moderato e non richiede trattamento.
Le tiazidi hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio, che può causare ipomagnesiemia.

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria del calcio e possono causare aumenti lievi ed intermittenti del calcio sierico. Una ipercalcemia marcata può essere l'evidenza di un paratiroidismo latente. Le tiazidi devono essere sospese prima di condurre esami per la funzione paratiroidea.

Iperkaliemia
Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa, diabete mellito e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, eparina e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda inoltre un monitoraggio regolare del potassio sierico se si reputa appropriato l'uso concomitante di integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), eparina, antagonisti dell'aldosterone, trimetoprim o cotrimoxazolo.

Ipokaliemia
Benché l'ipokaliemia possa svilupparsi mediante l'uso di diuretici tiazidici, l'uso concomitante di lisinopril può diminuire l'ipokaliemia indotta da diuretici. Si devono effettuare controlli regolari del potassio sierico.

La possibilità di ipokaliemia è assai maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con rapida diuresi, in pazienti con inadeguata assunzione orale di elettroliti e di quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi o ACTH (paragrafo 4.5)

Litio
L'associazione di ACE inibitori e litio non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Effetti metabolici ed endocrini

Pazienti diabetici
In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore.
La terapia con tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio degli agenti antidiabetici, inclusa l'insulina. il diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia con tiazidi.

Colesterolo e trigliceridi
Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia con diuretici tiazidici.

Iperuricemia
La terapia tiazidica può precipitare l'iperuricemia e/o la gotta in alcuni pazienti. Tuttavia, il lisinopril può aumentare l'acido urico urinario e perciò può attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Test anti-doping
L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può produrre un risultato positivo nei test anti-doping.

Ipotensione sintomatica
L'ipotensione sintomatica si osserva raramente in pazienti con ipertensione non complicata ma compare con maggior frequenza se i pazienti hanno una deplezione di volume, ad es. terapia diuretica, riduzione

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dei sali nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o hanno una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In tali pazienti deve essere effettuata una regolare determinazione degli elettroliti sierici ad intervalli opportuni. Nei pazienti con rischio aumentato di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere monitorati sotto attenta supervisione medica. Particolare considerazione si deve riservare ai pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare, perché una caduta eccessiva della pressione può causare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione supina, e se necessario deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva temporanea non è una controindicazione per ulteriori somministrazioni. Dopo il ripristino di un efficace volume del sangue e della pressione sanguigna, può essere possibile la ripresa della terapia a dosaggio ridotto o uno dei componenti può essere usato da solo.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca che presentano pressione sanguigna normale o bassa, un abbassamento addizionale della pressione sanguigna sistemica, può verificarsi con lisinopril. Questo effetto è previsto e di solito non è un motivo per la sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione della dose o la sospensione di lisinopril-idroclorotiazide.

Stenosi mitralica e aortica / Cardiomiopatia ipertrofica
Come con altri ACE inibitori, il lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi mitralica e ostruzione del flusso del ventricolo sinistro, come nella stenosi aortica e nella cardiomiopatia ipertrofica.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante degli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Compromissione renale
Le tiazidi possono non essere diuretici appropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e non sono efficaci quando la clearance della creatinina ha valori di 30 ml/min o inferiori (corrispondente a insufficienza renale moderata o grave)

Lisinopril e idroclorotiazide non devono essere somministrati in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min) fino a che l'aggiustamento della dose dei singoli componenti non abbia dimostrato che sono necessarie le dosi contenute nella preparazione in associazione della compressa.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione successiva all'inizio della terapia con ACE inibitori può portare a un'ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riportata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente malattia renale pre-esistente hanno sviluppato aumenti di solito leggeri e transitori nei livelli ematici di urea e dei livelli di creatinina sierica quando il lisinopril è somministrato insieme ad un diuretico.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo è più probabile in pazienti con compromissione renale pre-esistente. Può essere richiesta riduzione della dose e/o sospensione del diuretico e/o del lisinopril.

In alcuni pazienti con stenosi arteriosa renale monolaterale o bilaterale che sono stati trattati con ACE-inibitori si sono osservati aumenti in genere reversibili dell'urea ematica e della creatinina sierica dopo la sospensione della terapia. Questo è particolarmente probabile in pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare, esiste un rischio maggiore di grave ipotensione e insufficienza renale. Il trattamento in questi pazienti va iniziato sotto attento controllo medico a dosi basse e con attenta titolazione della dose. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a quanto detto sopra, la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di trattamento con lisinopril-idroclorotiazide.

In pazienti con malattie renali, le tiazidi possono far scatenare azotemia. In pazienti con funzione renale compromessa, possono verificarsi effetti cumulativi del medicinale. Se si sviluppa un'insufficienza renale progressiva, caratterizzata da un aumento dell'azoto non proteico, è necessaria un'attenta valutazione della terapia e deve essere presa in considerazione l'interruzione dei diuretici (vedere paragrafo 4.4).

Precedente terapia diuretica
La terapia diuretica deve essere sospesa per 2-3 giorni prima dell'inizio di lisinopril-idroclorotiazide. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve iniziare con lisinopril da solo alla dose di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia/agranulocitosi
L'associazione a dose fissa di lisinopril e idroclorotiazide deve essere interrotta se si rileva o si sospetta neutropenia (neutrofili inferiori a 1000/mm^3).
In pazienti che ricevevano ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. In pazienti con funzione renale normale e nessun altro fattore complicante, la neutropenia insorge raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione dell'ACE inibitore. Il lisinopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatia vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori complicanti, specialmente se c'è una pre-esistente funzione renale compromessa. Alcuni di questi pazienti sviluppano serie infezioni, che in alcuni casi non rispondono a una terapia antibiotica intensiva. Se in questi pazienti viene impiegato il lisinopril, è consigliato un monitoraggio periodico delle cellule bianche del sangue e i pazienti devono essere istruiti a comunicare ogni segno di infezione

Ipersensibilità/angioedema
In pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il lisinopril, è stato segnalato non comunemente l'edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Questo può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In tali casi il lisinopril deve essere sospeso prontamente e deve essere istituito un trattamento e un monitoraggio adeguati per assicurare una completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente.

Anche nei casi nei quali sia coinvolto il rigonfiamento della sola lingua, senza difficoltà respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata perché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associati con edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, glottide o laringe, hanno maggior probabilità di subire ostruzione delle vie respiratorie, specialmente quelli che in passato hanno subito interventi alle vie aeree. In tali casi deve essere somministrata prontamente una terapia d'emergenza. Questa può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento delle vie aeree libere. Il paziente deve rimanere sotto attenta supervisione medica fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

Una maggiore frequenza di angioedema in associazione con gli ACE-inibitori viene osservata in pazienti neri piuttosto che nei non neri.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti con precedente edema angioneurotico senza relazione con il trattamento con ACE inibitori possono essere esposti a un rischio maggiore di edema angioneurotico durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di lisinopril e idroclorotiazide. Il trattamento con lisinopril e idroclorotiazide non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio maggiore di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Nei pazienti trattati con tiazidi, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con o senza precedenti di allergia e asma bronchiale. Sono stati riferiti peggioramento o attivazione di un lupus eritematoso sistemico con l'uso di tiazidi.

Compromissione epatica
Le tiazidi devono essere usate con cautela in pazienti con compromissione della funzione epatica o con malattia epatica progressiva, perché alterazioni minori dell'equilibrio dei liquidi e degli elettroliti possono precipitare il coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che comincia con ittero colestatico o epatite e progredisce con una necrosi fulminante e (talvolta) con la morte. Il meccanismo di questa sindrome non è conosciuto. I pazienti che ricevono lisinopril-idroclorotiazide e che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici, devono interrompere il lisinopril-idroclorotiazide e ricevere un appropriato follow-up medico.

Gravidanza
Durante la gravidanza non deve essere iniziato un trattamento con ACE inibitori. A meno che proseguire una terapia con ACE inibitori non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, con un provato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se la gravidanza viene accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Sono state segnalate le seguenti interazioni di lisinopril e idroclorotiazide ed altri ACE inibitori o prodotti contenenti idroclorotiazide.

Lisinopril

Diuretici
Quando alla terapia di un paziente che riceve lisinopril si aggiunge un diuretico, l'effetto antiipertensivo è normalmente additivo.

Pazienti che già ricevono diuretici e in particolare quelli con terapia diuretica iniziata recentemente, quando si aggiunge il lisinopril possono occasionalmente subire un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna. L'eventualità di ipotensione sintomatica con lisinopril può essere minimizzata interrompendo il diuretico prima di iniziare il trattamento con lisinopril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio
Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con lisinopril si può verificare iperkaliemia. La deplezione di potassio dei diuretici tiazidici è generalmente attenuata dall'effetto di risparmio di potassio indotto dal lisinopril. I diuretici risparmiatori di potassio

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa o diabete mellito, possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare lisinopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di lisinopril con i farmaci sopramenzionati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico
La somministrazione cronica di FANS (inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, acido acetilsalicilico > 3 g/die e FANS non selettivi), può ridurre l'effetto antiipertensivo e diuretico degli ACE inibitori e dei diuretici tiazidici.
I FANS e gli ACE inibitori possono esercitare un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e ciò può causare un deterioramento della funzione renale. Normalmente, questi effetti sono reversibili. Raramente, può insorgere insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzione renale compromessa come gli anziani o i disidratati.

Altri antiipertensivi
L'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi del lisinopril-idroclorotiazide. L'uso contemporaneo di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione del sangue.

Dati clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), attraverso l'uso combinato di ACE inibitori, inibitori dei recettori dell'angiotensina, o aliskiren è associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse come ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) rispetto alla monoterapia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici
L'uso concomitante di certi medicinali anestetici, antidepressivi triciclici, antipsicotici con ACE inibitori può ulteriormente ridurre la pressione del sangue (vedere paragrafo 4.4).

Oro
Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione comprendenti vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che possono essere molto gravi) dopo somministrazione iniettabile di sali d'oro (ad es. sodio aurotiomalato) sono state riportate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE inibitori.

Simpaticomimetici
I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati. Le tiazidi possono diminuire la risposta arteriosa alla noradrenalina, ma non tale da precluderne l'uso in terapia come agente pressorio.

Antidiabetici
Il trattamento con un diuretico tiazidico può compromettere la tolleranza al glucosio. Questo fenomeno è più probabile che avvenga durante le prime settimane di trattamento in associazione e in pazienti con compromissione renale. Nei pazienti diabetici il fabbisogno di altri farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina, può rimanere invariato o essere aumentato o diminuito.
Le tiazidi possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Nitrati, acido acetilsalicilico, trombolitici e/o beta bloccanti
Il lisinopril può essere usato in concomitanza con acido acetilsalicilico (dosi cardiologiche), trombolitici, beta bloccanti e/o nitrati.

Allopurinolo

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e di allopurinolo aumenta il rischio di danno renale e può causare un aumentato rischio di leucopenia.

Ciclosporina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico. La somministrazione concomitante di ACE inibitori e di ciclosporina aumenta il rischio di danno renale.

La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

Eparina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Lovastatina
La somministrazione concomitante di ACE inibitori e di lovastatina aumenta il rischio di iperkaliemia.

Emodialisi
Lisinopril-idroclorotiazide non è indicato in pazienti che richiedono dialisi perché è stata riportata un'alta incidenza di reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e trattati contemporaneamente con ACE inibitori. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Procainamide, agenti citostatici o immunosoppressivi
La somministrazione concomitante di ACE inibitori può causare un aumentato rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema
L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può aumentare il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Attivatori del plasminogeno tissutale (tPA)
Il trattamento concomitante con attivatori del plasminogeno tissutale può aumentare il rischio di angioedema.

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

L'ipotensione posturale può aggravarsi con l'assunzione simultanea di alcool, barbiturici o anestetici.

Idroclorotiazide

Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti
L'effetto di riduzione del potassio di idroclorotiazide potrebbe essere potenziato da altri farmaci associati a perdita di potassio ed ipokaliemia (per es.: altri diuretici kaliuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, derivati dell'acido salicilico).

Ipopotassiemia può svilupparsi durante l'uso concomitante di steroidi o adrenocorticotropi (ACTH).

Sali di calcio

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierico a causa della ridotta escrezione. Se sono necessari integratori di calcio o vitamina D si devono monitorare i livelli sierici di calcio e la loro dose deve essere aggiustata di conseguenza.

Glucosidi cardiaci
L'ipopotassiemia può sensibilizzare o esagerare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (si può ad esempio manifestare una maggiore irritabilità ventricolare).

Colestiramina e colestipolo
L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto da colestipolo o colestiramina.
Pertanto, i diuretici sulfonamidici devono essere presi un'ora prima o 4-6 ore dopo l'assunzione di questi agenti.

Rilassanti muscolari non depolarizzanti (ad es. tubocurarina cloruro)
Le tiazidi possono aumentare l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (per es. tubocurarina).

Medicinali che inducono torsioni di punta
A causa del rischio di ipokaliemia, la somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di prodotti medicinali che inducono torsioni di punta, per es. alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri medicinali noti per indurre torsioni di punta, deve essere usata con cautela.

Sotalolo
L'ipokaliemia indotta dalle tiazidi può aumentare il rischio di aritmie indotte da sotalolo.

Lisinopril/idroclorotiazide

Litio
Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. I diuretici e gli ACE inibitori riducono la clearance renale del litio e presentano un elevato rischio di tossicità del litio. Pertanto la combinazione di lisinopril e idroclorotiazide con litio non è raccomandata e i livelli sierici del litio devono essere attentamente monitorati se l'associazione dovesse essere necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Trimetoprim
La concomitante somministrazione di ACE inibitori e tiazidi con la trimetoprim aumenta il rischio di iperkaliemia in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride.

Alcool
La capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari può essere ridotta quando lisinopril/idroclorotiazide è usato in associazione con alcool.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza
Ace-inibitori
L'uso di ACE inibitori non è raccomandato nel primo trimestre (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I dati epidemiologici riguardanti il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono stati conclusivi, tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. A meno che non sia considerato essenziale proseguire la terapia con l'ACE inibitore, le pazienti che programmano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se viene accertata una gravidanza, il trattamento con l'ACE inibitore deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa. È noto che l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce nell'uomo fetotossicità (riduzione della funzione renale, oligoidramnios e ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).
Se si è verificata esposizione ad ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno preso ACE inibitori devono essere strettamente osservati per la possibile insorgenza di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide
Esiste una esperienza limitata con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.
L'idroclorotiazide non deve essere usato per edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza tranne nei rari casi in cui nessun altro trattamento può essere utilizzato.

L'idroclorotiazide può ridurre il volume plasmatico e il flusso ematico uteroplacentare.

Allattamento al seno

Ace-inibitori
Dal momento che non ci sono informazioni disponibili sull'uso di lisinopril e idroclorotiazide,, Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12.5 mg non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un definito profilo di sicurezza, specialmente in caso di neonati o nati prematuri

Idroclorotiazide
L'idroclorotiazide è escreto nel latte umano in piccole quantità.
I tiazidici ad alte dosi provocano diuresi intensa in grado di inibire la produzione di latte. L'uso di lisinopril e idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato. Se Lisinopril Idroclorotiazide 20 mg/12.5 mg compresse è usato durante l'allattamento al seno, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come per altri antiipertensivi, i prodotti di associazione lisinopril-idroclorotiazide possono avere un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Specialmente all'inizio del trattamento o quando la dose viene modificata ed anche quando usata in associazione con alcool, ma questi effetti dipendono dalla suscettibilità individuale.

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere presente che occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con lisinopril e idroclorotiazide sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: Molto comune (>1/10), Comune (>1/100; <1/10), Non comune

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(>1/1.000, <1/100), Rara (>1/10.000;<1/1.000), Molto rara (<1/10.000), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) inclusi casi isolati.

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono: tosse, capogiri, ipotensione e cefalea che possono interessare dall'1 al 10% dei pazienti trattati. In studi clinici gli effetti indesiderati sono stati di solito lievi e transitori e nella maggior parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Lisinopril

Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro: Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito
Molto raro: Depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfoadenopatia, malattia autoimmune.

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: Reazione anafilattica/anafilattoide

Patologie endocrine
Raro: Sindrome dell'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune: gotta
Molto raro: ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici
Non comuni: disturbo del sonno, alterazioni dell'umore, sintomi depressivi
Rara: confusione mentale
Non nota: allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso
Comune: capogiri, che hanno generalmente risposto ad una diminuzione del dosaggio e raramente hanno richiesto un'interruzione della terapia; cefalea, sincope
Non comune: parestesia, vertigini, disturbi del gusto
Raro: disturbi olfattivi.

Patologie cardiache
Non comune: palpitazione, tachicardia,

Patologie vascolari
Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione ortostatica)
Non comuni: infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondari a ipotensione eccessiva in pazienti a rischio elevato (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Raynaud
Non nota: vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: tosse secca e persistente (vedere paragrafo 4.4) che scompare dopo l'interruzione della terapia
Non comune: rinite
Molto raro: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

Patologie gastrointestinali
Comune: diarrea, vomito
Non comune: nausea, indigestione, pancreatite, dolore addominale, secchezza della bocca
Molto rari: angioedema intestinale

Patologie epatobiliari

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina
Molto raro: epatite - epatocellulare o colestatica, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: eruzione cutanea, prurito
Raro: ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi
Molto raro: diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo**

Patologie muscoloscheletriche del tessuto connettivo
Non comuni: spasmi muscolari e debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie
Comune: disfunzione renale
Raro: uremia, insufficienza renale acuta
Molto raro: oliguria/anuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune: impotenza
Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: astenia, affaticamento, dolore toracico

Esami diagnostici
Non comune: aumento dell'azotemia, aumento della creatinina sierica, iperkaliemia
Raro: iponatriemia

Esami di laboratorio
I cambiamenti dei valori di laboratorio sono stati raramente di rilevanza clinica.

Occasionalmente sono state osservate iperglicemia, iperuricemia ed iperkaliemia o ipokaliemia. In pazienti senza insufficienza renale preesistente si osservano normalmente aumenti lievi e temporanei dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica. Se tali aumenti sono persistenti, generalmente scompaiono in seguito all'interruzione della terapia.

È stata segnalata depressione del midollo osseo, che si è manifestata come anemia e/o trombocitopenia e/o leucopenia. Raramente è stata segnalata agranulocitosi, sebbene non sia stato stabilito un rapporto causale.
Nei pazienti ipertesi trattati con lisinopril e idroclorotiazide è stata segnalata spesso una leggera riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, ma di rado si è rilevata d'importanza clinica, eccetto nei casi in cui esisteva simultaneamente un'altra causa di anemia.

Raramente si osserva un aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica, ma un rapporto causale con lisinopril e idroclorotiazide non è stato stabilito. Raramente è stata segnalata anemia emolitica.

*Molto raramente è stato riportato che in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderato dell'epatite ha progredito fino all'insufficienza epatica. I pazienti trattati con l'associazione lisinopril-idroclorotiazide che presentano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono sospendere l'associazione lisinopril-idroclorotiazide e ricevere un adeguato follow-up medico.

** È stato riportato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari (ANA) positivi, aumento della velocità di

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, possono comparire fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Idroclorotiazide (frequenza non nota)

Infezioni e infestazioni: sialoadenite

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi): cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)***

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, soppressione del midollo osseo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusa iponatriemia, ipokaliemia, alcalosi ipocloremica ed ipomagnesiemia), aumenti del colesterolo e dei trigliceridi, gotta

Disturbi psichiatrici: irrequietezza, depressione, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso: perdita di appetito, parestesia, confusione della mente

Patologie dell'occhio: xantopsia, temporaneo annebbiamento della vista, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigini

Patologie cardiache: ipotensione posturale, aritmia cardiaca

Patologie vascolari: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: distress respiratorio (incluso edema polmonare e polmonite)

Patologie gastrointestinali: irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite

Patologie epatobiliari: ittero (ittero intraepatico colestatico)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni di fotosensibilità, lupus eritematoso sistemico, eruzione cutanea, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: spasmo muscolare, debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie: disfunzione renale, nefrite interstiziale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre, debolezza

***Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Lisinopril: sono disponibili dati limitati di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono comprendere ipotensione, shock circolatorio, disturbi degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Idroclorotiazide: i segni ed i sintomi più comuni sono quelli dovuti alla riduzione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e disidratazione dovuta a diuresi significativa.

Sintomi addizionali del sovradosaggio dell'idroclorotiazide sono: diuresi aumentata, depressione dello stato di coscienza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache e insufficienza renale.

Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

Trattamento
Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di lisinopril e idroclorotiazide. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Il trattamento con Lisinopril Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg compresse va interrotto e il paziente deve essere monitorato molto attentamente. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. Devono essere istituite misure per impedire l'assorbimento e per promuovere l'eliminazione. Le raccomandazioni includono induzione del vomito e/o una lavanda gastrica se il farmaco è stato ingerito recentemente, mentre la disidratazione e i disturbi dell'equilibrio elettrolitico e l'ipotensione devono essere trattati nel modo usuale.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.
Se si verifica ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina.
Se disponibile può anche essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II e/o la somministrazione endovenosa di catecolamine. Se l'ingestione è recente, si devono prendere misure volte all'eliminazione del lisinopril (per es. vomito, lavanda gastrica, somministrazione di sostanze adsorbenti e sodio solfato).

Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione generale tramite emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Una terapia con un pace-maker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia.

I segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina e devono essere monitorati frequentemente.

La bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate mediante somministrazione di atropina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici: lisinopril e diuretici.
Codice ATC: C09B A03.

Entrambi i componenti, il lisinopril che è l'ACE inibitore, e l'idroclorotiazide, che è il diuretico tiazidico, hanno meccanismi d'azione complementari, che congiuntamente producono un effetto antiipertensivo additivo.

Lisinopril

Meccanismo d'azione
Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi e inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). L'ACE catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II che ha un forte effetto vasocostrittore e che, inoltre, stimola la secrezione dell'aldosterone.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'inibizione dell'ACE causa una diminuzione dell'angiotensina II che produce una diminuzione dell'attività vasopressoria e una riduzione della secrezione dell'aldosterone. Quest'ultima diminuzione causa un aumento delle concentrazioni del potassio sierico.

Effetti farmacodinamici
L'effetto antiipertensivo del lisinopril è principalmente dovuto alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con riduzione della concentrazione plasmatica di angiotensina II (risultante in una diminuita attività vasopressoria) e dell'aldosterone.
Il lisinopril produce un effetto antiipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Non è stato ancora chiarito se l'aumentato livello di bradichinina (un potente vasodilatatore) svolga un ruolo nell'effetto terapeutico del lisinopril.

La somministrazione concomitante del lisinopril e dell'idroclorotiazide produce una maggiore riduzione della pressione sanguigna che non la monoterapia. Il lisinopril attenua normalmente la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

Gli effetti dell'associazione a dose fissa di lisinopril e idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono al momento sconosciuti.

Efficacia e sicurezza clinica
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Idroclorotiazide

Meccanismo d'azione
L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico e antiipertensivo che aumenta l'attività della renina plasmatica. Essa sopprime il riassorbimento renale degli elettroliti nei tubuli distali e aumenta l'escrezione di sodio, cloro, potassio, magnesio, bicarbonato e acqua. L'escrezione di calcio può essere ridotta.

Effetto farmacodinamico
Le tiazidi di solito non influenzano la pressione sanguigna normale.

Efficacia e sicurezza clinica

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa combinata è bioequivalente alla monoterapia con ciascun principio attivo.

Assorbimento

Lisinopril: l'assorbimento del lisinopril è circa del 25%, con una variabilità tra pazienti (6-60%) per tutte le dosi studiate (5-80 mg).

L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dall'ingestione di cibo.

La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 6-8 ore. Gli effetti sulla pressione sanguigna sono stati osservati dopo 1-2 ore. L'effetto massimo si ottiene dopo 6 ore e dura almeno 24 ore.

Idroclorotiazide: L'effetto diuretico si osserva entro 2 ore. L'effetto massimo si raggiunge dopo 4 ore.
La durata dell'effetto clinicamente rilevabile è di 6-12 ore.

Distribuzione

Legame alle proteine: il lisinopril non è legato alle proteine plasmatiche tranne che all'ACE. Un ridotto volume di distribuzione può produrre concentrazioni plasmatiche più elevate negli anziani che nei giovani.

Emivita

Lisinopril: dopo somministrazione ripetuta 12 ore. Idroclorotiazide: 5½ - 15 ore

Metabolismo/eliminazione

Entrambi i principi attivi sono escreti immodificati attraverso i reni. Approssimativamente il 60% dell'idroclorotiazide somministrata per via orale è eliminata entro 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non mostrano alcun rischio particolare per l'uomo in base agli studi tradizionali della farmacologia di sicurezza, tossicità dose ripetuta, genotossicità, carcinogenesi e tossicità in relazione alla riproduzione.

In studi su animali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina inducono effetti avversi sul tardo sviluppo fetale, risultante in morte fetale ed effetti congeniti, che influenzano principalmente il cranio. Sono anche stati segnalati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Si pensa che queste anomalie dello sviluppo siano dovute in parte all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e in parte all'ischemia risultante dall'ipotensione materna e a diminuzioni del flusso sanguigno feto-placentare e del rilascio di ossigeno/nutrienti al feto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.1 Elenco degli eccipienti
Calcio idrogeno fosfato diidrato, mannitolo, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in PVC/Alluminio: 10, 14, 28, 30, 50, 56, e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
20 mg + 12,5 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463016
20 mg + 12,5 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463028
20 mg + 12,5 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463030
20 mg + 12,5 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463042
20 mg + 12,5 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463055
20 mg + 12,5 mg compresse 56 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463067
20 mg + 12,5 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 038463079

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).